

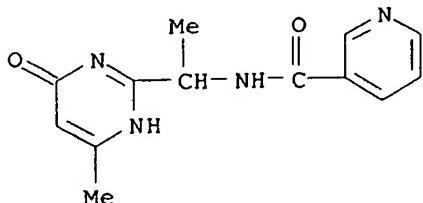
L4 ANSWER 14 OF 36 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS
 AN 1987:576064 CAPLUS
 DN 107:176064
 TI Preparation of imidazo[1,2-a]pyridines and imidazo[1,5-a]pyrimidines as cardiotonics
 PA Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 23 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 62135473	A2	19870618	JP 1986-290820	19861205
PRAI	GB 1985-30144		19851206		

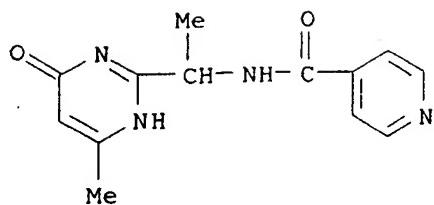
OS CASREACT 107:176064

AB The title compds. [I; R1 = H, alkyl; R2 = H, halo, OH, alkyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino; R3 = H, alkyl; R4 = (un)substituted heterocyclyl; X = N, CH; provided R3 = alkyl when R1 = H, R2 = H or alkoxy and R4 = alkoxy-2-pyridyl] were prep'd. as cardiotonics. A mixt. of 2.73 g 1-(2-pyridyl)ethylamine-AcOH and 7.5 mL Me3SiOCMe:NSiMe3 in CH2Cl2 was stirred for 15 min and 2.49 g isonicotinic acid was added to the resulting mixt. at 15.degree. and the mixt. was stirred for 1 h to give 1.35 g N-[1-(2-pyridyl)ethyl]isonicotinamide (II). A mixt of 3.4 g II and 50 mL POCl3 was refluxed for 2 h to give 0.75 g I (R1 = R2 = H, R3 = Me, R4 = 4-pyridyl, X = CH). This increased max dp/dt value of blood pressure in dog left ventricle by 94% at 1.0 mg/kg i.v.

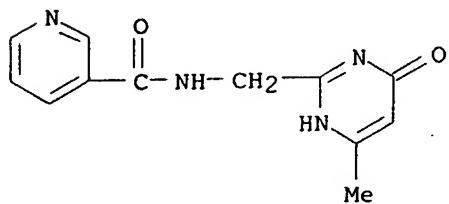
IT 110859-74-0P
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
 (prepn. and cyclization of, imidazopyrimidine deriv. from)
 RN 110859-74-0 CAPLUS
 CN 3-Pyridinecarboxamide, N-[1-(1,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)ethyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



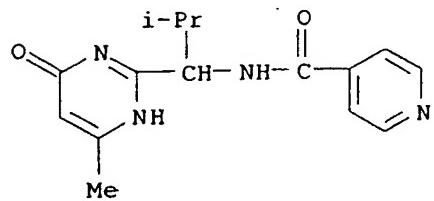
IT 110859-73-9P 110859-75-1P 110859-76-2P
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
 (prepn. of, as intermediate for cardiotonic imidazopyrimidine deriv.)
 RN 110859-73-9 CAPLUS
 CN 4-Pyridinecarboxamide, N-[1-(1,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)ethyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 110859-75-1 CAPLUS
 CN 3-Pyridinecarboxamide, N-[{1,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)methyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 110859-76-2 CAPLUS
 CN 4-Pyridinecarboxamide, N-[1-(1,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)-2-methylpropyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



⑫ 公開特許公報 (A) 昭62-135473

⑬ Int.Cl.
C 07 D 471/04
A 61 K 31/435
31/505
C 07 D 487/04

識別記号
108
ABP
ABN
144

序内整理番号
6664-4C
7169-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)6月18日
審査請求 未請求 発明の数 1 (全23頁)

⑮ 発明の名称 イミダゾール結合複素環化合物

⑯ 特願 昭61-290820

⑰ 出願 昭61(1986)12月5日

優先権主張 ⑯ 1985年12月6日 ⑮ イギリス(GB)⑮ 8530144

⑱ 発明者 高谷 隆男 川西市水明台1-5-87
⑲ 発明者 高杉 実 大阪市住之江区浜口西1-14-33
⑳ 発明者 西野 重孝 吹田市泉町4-15-20
㉑ 発明者 井上 善一 尼崎市下食満字南台233-3
㉒ 出願人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地
㉓ 代理人 弁理士 齋木 高

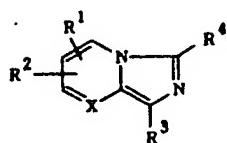
明細書

1. 発明の名称

イミダゾール結合複素環化合物

2. 特許請求の範囲

一般式



[式中、R¹は水素原子または低級アルキル基、R²は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルテオ基または低級アルキルアミノ基、R³は水素原子または低級アルキル基、R⁴は置換基を有していてもよい複素環式基、XはNまたはCHをそれぞれ意味する。ただしR¹が水素原子、R²が水素原子または低級アルコキシ基、R⁴が低級アルコキシで置換されていてもよい2-ヒリジル基、およびXがCHのとき、R³は低級アルキル]

基である】

で示されるイミダゾール結合複素環化合物およびその塩類。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

この発明は、強心作用を有する新規なイミダゾール結合複素環化合物に関するものであり、医療の分野で利用される。

【従来の技術】

ある種のイミダゾ[1,5-a]ピリミジン化合物として特開昭60-19789号公報およびケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン(Chemical and Pharmaceutical Bulletin)第31巻、第2540~2551頁(1983年)に記載のものが知られている。

また、ある種のイミダゾ[1,5-a]ピリミジン化合物としてジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティー・バーキン・トランス(Journal of the Chemical Society Perkin Trans I)第78~81頁(1981年)およびジャ-

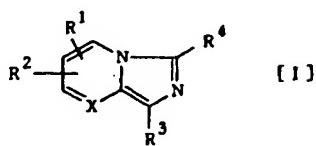
ナル・オブ・ケミカル・リサーチ (Journal of Chemical Research) 第1341~1350頁 (1983年) に記載のものが知られている。

しかしながら、上述に記載のこれらの化合物が強心作用を有することはまったく知られていない。

この発明は、強心作用を有する新規なイミダゾール結合複素環化合物を提供することを目的とするものである。

[問題点を解決するための手段]

この発明の目的化合物であるイミダゾール結合複素環化合物は、次の一般式 [I] で示される。

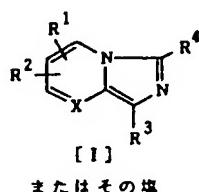
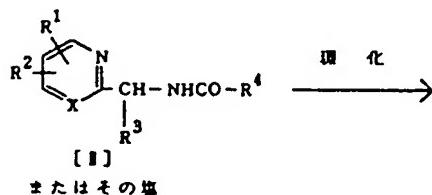


[式中、R¹ は水素原子または低級アルキル基、R² は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキ

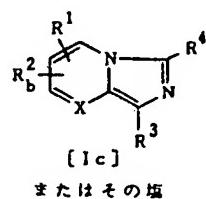
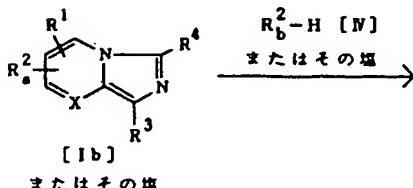
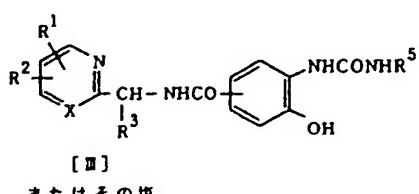
ルナオ基または低級アルキルアミノ基、R³ は水素原子または低級アルキル基、R⁴ は置換基を有していてもよい複素環式基、X は N または CH をそれぞれ意味する。ただし、R¹ が水素原子、R² が水素原子または低級アルコキシ基、R⁴ が低級アルコキシで置換されていてもよい 2-ピリジル基、および X が CH のとき、R³ は低級アルキル基である]

この発明の目的化合物 [I] およびその塩類は、次の製造法によって製造することができる。

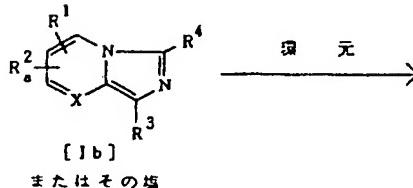
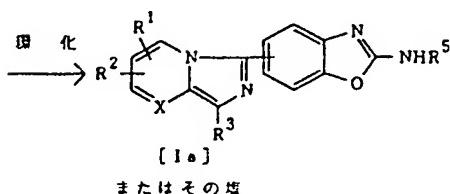
製造法 1



製造法 2

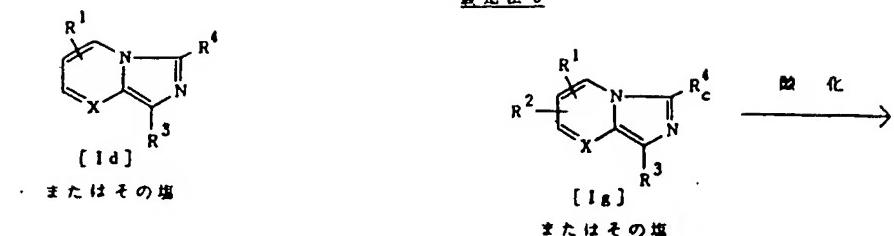


製造法 3

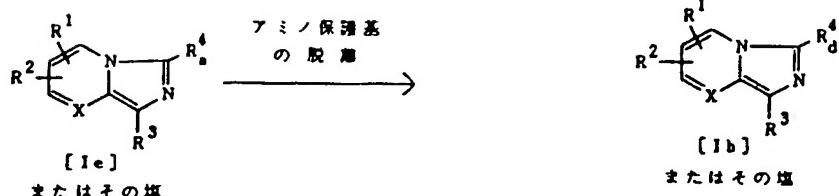


製造法 4

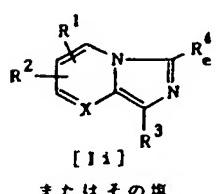
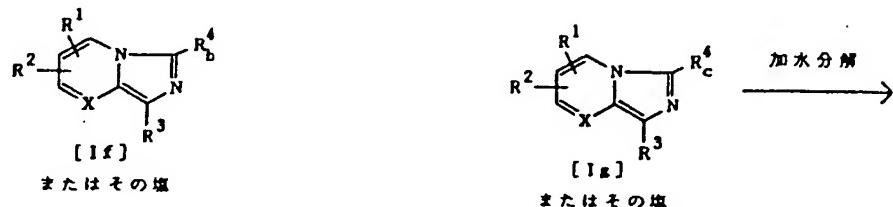
製造法 6



製造法 5



製造法 7



[式中、R²_aはハロゲン原子、R²_bは低級アルコキシ基、低級アルキルナオ基または低級アルキルアミノ基、R⁴_eは置換基を有していてもよい、保護されたアミノを有する複素環式基、R⁴_bは置換基を有していてもよい、アミノを有する複素環式基、R⁴_cは置換基を有していてもよい、低級アルキルテオを有する複素環式基、R⁴_dは置換基を有していてもよい、低級アルキルスルフィニルまたは低級アルキルスルホニルを有する複素環式基、R⁴_eは置換基を有していてもよい、ヒドロキシを有する複素環式基、R⁵は低級アルキル基をそれぞれ意味し、R¹、R²、R³、R⁴およびXはそれぞれ前と同じ意味である。]

この明細書中の記載における種々の定義の好適な例を以下詳細に説明する。

「低級」とは、特に断りのない限り、炭素原子1~6個を有する基を意味する。

好適な「低級アルキル基」としては、直鎖状または分岐状のものであり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられ、そのうちより好ましいものは、C₁~C₄アルキル基である。

好適な「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンテルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられ、そのうちより好ましいのはC₁~C₄アルコキシ基である。

好適な「低級アルキルナオ基」としては、例えばメチルテオ、エチルテオ、プロピルテオ、イソプロピルテオ、ブチルテオ、イソブチルテオ、第三級ブチルテオ、ペンチルテオ、ヘキシルテオ

等が挙げられ、そのうちより好ましいのは C_1 ～ C_4 アルキルアミノ基である。

好適な「低級アルキルアミノ基」としては、モノーまたはジー低級アルキル置換のアミノ基であり、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ等が挙げられ、そのうち、より好ましいのは、ジ(C_1 ～ C_4)アルキルアミノ基である。

好適な「ハロゲン原子」としては、ふつ素、塩素、臭素または溴素である。

好適な「複素環式基」としては、酸素原子、イオウ原子および空素原子から選択されたヘテロ原子少なくとも1個を含む飽和または不飽和單環式または多環式複素環式基が挙げられる。

好ましい複素環式基としては、

例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリオ、ピラソリル、ピラソリオ、ピリジル【例えば、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジル】、ピリジルN-オキシド、ピ

-1-(1-ピリンジニオ)、1H-2-(1-ピリンジニル)、1H-2-(2-ピリンジニオ)、6,7-ジヒドロ-5H-1-(1-ピリンジニオ)、6,7-ジヒドロ-5H-1-(2-ピリンジニル)等の空素原子1～5個を含む不飽和結合複素環基：

例えば、オキサゾリル、オキサゾリオ、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリオ等の酸素原子1～2個および空素原子1～3個を含む不飽和3～8員複素單環基：

例えば、モルホリノ、シドノニル等の酸素原子1～2個および空素原子1～3個を含む飽和3～8員複素單環基；

例えば、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル等の酸素原子1～2個および空素原子1～3個を含む不飽和結合複素環基：

例えば、チアゾリル【例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリルおよび5-チアゾリル】、チアゾリオ、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリオ、ジヒドロチアゾリル等のイオウ原

リジニオ、ジヒドロビリジル、テトラヒドロビリジル、ピリミジニル【例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニルおよび5-ピリミジニル】、ピリミジニオ、ピラジニル、ピラジニオ、ピリダジニル、ピリダジニオ、トリアジニル、テトラヒドロトリアジニル、トリアジニオ、トリアゾリル、トリアゾリオ、テトラジニル、テトラジニオ、テトラゾリル、テトラゾリオ等の空素原子1～4個を含む不飽和3～8員、さらに好ましくは5または6員複素單環基；

例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピベリジノ、ピペラジニル等の空素原子1～4個を含む飽和3～8員複素單環基；

例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリオ、キノリル、キノリニオ、イソキノリル、イソキノリニオ、インダゾリル、インダゾリオ、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロビリジル、テトラゾロビリダジニル、ジヒドロトリアゾロビリダジニル、1H-1-(1-ピリンジニル)、5H

子1～2個および空素原子1～3個を含む不飽和3～8員複素單環基；

例えばチアゾリジニル等のイオウ原子1～2個および空素原子1～3個を含む飽和3～8員複素單環基；

例えば、チエニル等のイオウ原子1～2個を含む不飽和3～8員複素單環基；

例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾチアジアゾリル等のイオウ原子1～2個および空素原子1～3個を含む不飽和結合複素環基；

例えば、フリル等の酸素原子1個を含む不飽和3～8員複素單環基；

例えば、オキサチオリル、オキサチイニル等の酸素原子1個およびイオウ原子1～2個を含む不飽和3～8員複素單環基；

例えば、ベンゾチエニル等のイオウ原子1～2個を含む不饱和結合複素環基；

例えば、ベンズオキサチイニル等の酸素原子1個およびイオウ原子1～2個を含む不饱和結合複

置換基等が挙げられる。

上述の複雑環式基は、例えばハロゲン、低級アルキル、アミノ、ヒドロキシ、低級アルキルアミノ、オキソ、保護されたアミノ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル等の適当な置換基を有していてもよい。その置換基のうち、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルアミノ、低級アルキルチオについては前述の例示のものと同様のものが挙げられる。

保護されたアミノの好適な例としては、例えば低級アルカノイルアミノ【例えば、ホルミルアミノ、アセテルアミノ、プロピオニルアミノ等】等のアシルアミノのような慣用のものが挙げられる。

低級アルキルスルフィニルの好適な例としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、第三級ブチルスルフィニル、ベンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル等が挙げられ、そのうちより好ましいのは $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニルである。

オキサゾリル（例えば2-メチルアミノベンズオキサゾリル、2-エチルアミノベンズオキサゾリル等）等]、低級アルキルおよびオキソで置換されているベンゾチアゾリニル【例えば3-低級アルキル-2-オキソベンゾチアゾリニル（例えば3-メチル-2-オキソベンゾチアゾリニル、3-エチル-2-オキソベンゾチアゾリニル、3-プロピル-2-オキソベンゾチアゾリニル等）等】、アミノおよび低級アルキルで置換されているピリミジニル【例えば、2-アミノ-4-低級アルキルビリミジニル（例えば、2-アミノ-4-メチルビリミジニル、2-アミノ-4-エチルビリミジニル、2-アミノ-4-ブロピルビリミジニル等）等】、保護されたアミノおよび低級アルキルで置換されているピリミジニル【例えば、2-低級アルカノイルアミノ-4-低級アルキルビリミジニル（例えば2-アセテルアミノ-4-メチルビリミジニル、2-アセテルアミノ-4-エチルビリミジニル、2-ブロピオニルアミノ-4-メチルビリミジニル等）のような2-アシルア

低級アルキルスルホニルの好適な例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、第三級ブチルスルホニル、ベンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられ、そのうちより好ましいのは $C_1 - C_4$ アルキルスルホニルである。

「置換基を有していてもよい複雑環式基」の好適な例としては、ピリジル、ハロピリジル【例えばクロロピリジル、ブロモピリジル、フルオロピリジル等】、低級アルキルピリジル【例えば、メチルピリジル、エチルピリジル、プロピルピリジル、イソプロピルピリジル、ブチルピリジル等】、保護されたアミノで置換されているピリジル【例えば低級アルカノイルアミノピリジル（例えばアセテルアミノピリジル、プロピオニルアミノピリジル等）のようなアシルアミノピリジル等】、アミノピリジル、低級アルキルアミノベンズオキサゾリル【例えば、2-低級アルキルアミノベンズ

ミノ-4-低級アルキルビリミジニル等】、低級アルキルチオおよび低級アルキルで置換されているピリミジニル【例えば、2-低級アルキルチオ-4-低級アルキルビリミジニル（例えば、2-メチルチオ-4-メチルビリミジニル、2-エチルチオ-4-メチルビリミジニル、2-ブロピルチオ-4-メチルビリミジニル等）等】、低級アルキルスルフィニルおよび低級アルキルで置換されているピリミジニル【例えば、2-低級アルキルスルフィニル-4-低級アルキルビリミジニル（例えば、2-メチルスルフィニル-4-メチルビリミジニル、2-エチルスルフィニル-4-メチルビリミジニル、2-ブロピルスルフィニル-4-メチルビリミジニル等）等】、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルで置換されているピリミジニル【例えば、2-低級アルキルスルホニル-4-低級アルキルビリミジニル（例えば、2-メチルスルホニル-4-メチルビリミジニル、

2-エチルスルホニル-4-メチルピリミジニル、2-プロピルスルホニル-4-メチルピリミジニル、2-メチルスルホニル-4-エチルピリミジニル等)等]、ヒドロキシおよび低級アルキルで置換されているピリミジニル[例えば、2-ヒドロキシ-4-低級アルキルピリミジニル(例えば、2-ヒドロキシ-4-メチルピリミジニル、2-ヒドロキシ-4-エチルピリミジニル等)等]、低級アルキルおよび低級アルキルアミノで置換されているテアゾリル[例えば4-低級アルキル-2-低級アルキルアミノテアゾリル(例えば4-メチル-2-メチルアミノテアゾリル、4-エチル-2-メチルアミノテアゾリル等)等]などが挙げられる。

「置換基を有していてもよい、保護されたアミノを有する複素環式基」、「置換基を有していてもよい、アミノを有する複素環式基」、「置換基を有していてもよい、低級アルキルチオを有する複素環式基」、「置換基を有していてもよい、低級アルキルスルフィニルまたは低級アルキルスル

ホニルを有する複素環式基」および「置換基を有していてもよい、ヒドロキシを有する複素環式基」における「置換基を有していてもよい複素環式基」の好適な例についても上述のものと同様のものを挙げることができる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、保護されたアミノを有する複素環式基」の例示としては前述の保護されたアミノで置換されているピリジル並びに保護されたアミノおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、アミノを有する複素環式基」の例示としては前述のアミノピリジル並びにアミノおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、低級アルキルチオを有する複素環式基」の例示としては前述の低級アルキルチオおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、低級アルキルスルフィニルまたは低級アルキルスル

例示としては前述の低級アルキルスルフィニルおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、低級アルキルスルホニルを有する複素環式基」の例示としては前述の低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、ヒドロキシを有する複素環式基」の例示としては前述のヒドロキシおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

目的化合物[1]の好適な塩類は慣用の無機性塩類であり、例えば亜鉛塩、鉄酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、硝石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

なお、製造法1～7中の化合物[1a]～[1i]は化合物[1]の範囲内に包含され、したがってこれらの化合物[1a]～[1i]の好適な塩類としては、上記で目的化合物[1]について例示した塩類と同様のものが挙げられる。

目的化合物[1]およびその塩の製造法を、以下詳細に説明する。

製造法1

目的化合物[1]およびその塩は、化合物[1]またはその塩を環化反応に付すことにより製造することができる。

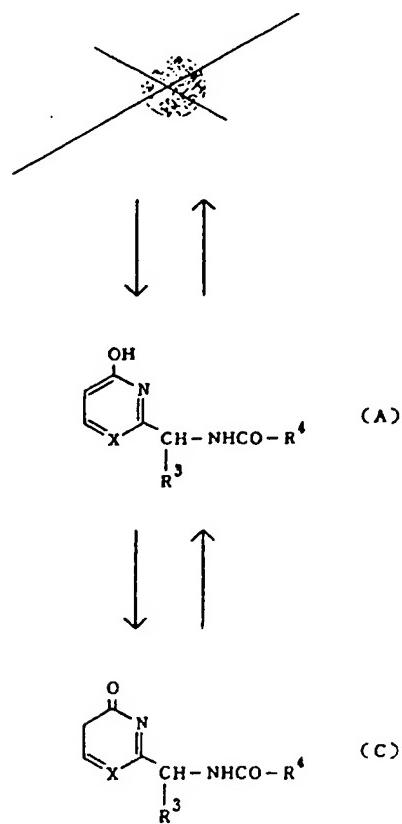
化合物[1]の好適な塩類としては、化合物[1]で例示したものと同様のものが挙げられる。

環化反応は、脱水剤の存在下で行われる。

この反応で使用される好適な脱水剤としては、無機ハロゲン化合物[例えば塩化チオニル、五塩化磷、オキシ塩化磷、三臭化磷、塩化スズ、四塩化ナタン等]；カルボジイミド化合物[例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカル

ポジイミド、N-エテル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等]; その他の焼化合物[例えば五酸化リン、ポリホスフェートエステル、トリエチルホスフェート、フェニルホスフェート等]; ホスフィン化合物[例えばトリエチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等]およびアゾジカルボン酸エステル化合物[例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等]との組合せ; 等または場合によってはそれらの混合物等が挙げられる。

この反応は通常、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、酢酸、硫酸、ベンゼン、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。更に、上記の脱水剤が液体のときは、それらを溶媒として使用することもできる。



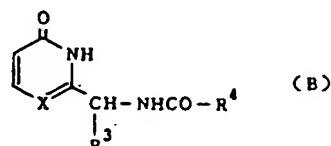
[式中、R³、R⁴およびXはそれぞれ前と同じ意味]

この明細書中、化合物[II]は便宜上式(A)で示すこととする。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却下ないし加熱下で行われる。

化合物[II]中、R²がヒドロキシ基であり、脱水剤として無機ハロゲン化合物を使用する場合、そのヒドロキシ基は、場合によって相当するハロゲンに置換されることもあり、そのような反応もこの反応に包含される。

化合物[II]において、R²がヒドロキシ基のとき、化合物[II]は互変異性体として存在する。例えば、R²のヒドロキシ基がピリミジン環(すなわちXがN)の4位またはピリジン環(すなわちXがCH)の6位に位置し、R¹が水素原子の場合、化合物[II]は以下のようない互変異性体として示すことができる。



製造法2

目的化合物[III]およびその塩は、化合物[III]またはその塩を尿化反応に付すことにより製造することができる。

化合物[III]の好適な塩類としては、化合物[II]で例示したものと同様のものその他、アルカリ金属塩[例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等]のような塩基との塩が挙げられる。

この反応は実質的に製造法1と同様にして行うことができ從って、反応条件等[例えば、溶媒、脱水剤、反応温度等]は、製造法1で例示したものを参照することができる。

製造法3

目的化合物[III]およびその塩は、化合物[II]またはその塩を化合物[N]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[N]の好適な塩類としては、化合物[II]で例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は、水、アセトン、クロロホルム、アセトニトリル、塩化メチレン、塩化エチレン、

N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等の他、この反応に悪影響を及ぼさないかなる溶媒中でも行うことができる。そのうち好ましくは、極性溶媒であり、その場合、水との混合溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常室温ないし加熱下で行なわれる。

製造法4

目的化合物[Ⅰd]およびその塩は化合物[Ⅰb]またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。

この製造法で通用される還元としては、化学的還元および接触還元が挙げられ、還元は常法によって行うことができる。

化学的還元に使用される好適な還元剤は、例えば錫、亜鉛、鉄等の金属、そのような金属および/または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、

トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せ、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム等の水素化アルミニウム化合物、例えば水素化トリメチル錫、水素化トリーキューブル錫等の水素化トリアルキル錫、水素化トリフェニル錫等である。

接触還元に使用される好適な触媒は、例えば白金板、白金綿、白金属、コロイド白金、酸化白金、白金等の白金触媒、例えばパラジウム触媒、パラジウム錫、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、

ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等の常用の触媒である。

化学的還元および接触還元は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパンノール等のアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等、またはそれらの混合物のような慣用のいかなる溶媒中でも行うことができる。さらに、化学的還元に使用される前記液状の酸も溶媒として使用することができる。

反応は通常冷却下ないし加温下の範囲で行うのが好ましい。

製造法5

目的化合物[Ⅰf]およびその塩は、化合物[Ⅰe]またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この反応は、通常の加水分解、還元等の慣用の方法に従って行われる。

加水分解は、塩基または酸の存在下で行うのが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属[例えば、ナトリウム、カリウム等]、アルカ

リ土類金属[例えばナトリウム、マグネシウム等]、それらの水酸化物、炭酸塩もしくは炭酸水素塩、トリアルキルアミン[例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等]、ビコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の無機または有機塩基が挙げられる。

好適な酸としては、有機酸[例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等]および無機酸[例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素等]が含まれる。

トリハロ酢酸[例えば、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等]のようなルイス酸を使用して脱離反応を行う場合、アニソール、フェノール等のカチオン捕捉剤の存在下で行うのが好ましい。

加水分解反応は通常、水、メタノール、エタノール等のアルコール、塩化メチレン、テトラヒドロフランの他、反応に悪影響を及ぼさないか

なる溶媒またはそれらの混合物中で行われる。使用する塩基または酸が液体のときは、溶媒を兼ねることもできる。反応温度は限定されず、通常、冷却下ないし加温下で反応は行われる。

脱離反応で使用される還元反応は実質的に製造法4と同様にして行うことができ、従って反応条件等[例えば溶媒、還元剤、反応温度等]は製造法4で例示したものを参照することができる。

製造法6

目的化合物[Ⅰb]およびその塩は、化合物[Ⅰa]またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

この酸化反応は、例えば、ヨークロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸、オゾン、過酸化水素、過ヨウ素酸等のような酸化剤を用いて-S-を-SO-または-SO₂-に転換する場合に用いられる常法により行うことができる。

この反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチルの

ような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行うことことができる。

反応温度は特に限定されず、反応は冷却下もしくは室温で行なうことが好ましい。

この反応で-SO-基を有する化合物および-SO₂-基を有する化合物の混合物が生じた場合には、これら2つの化合物は常法に従って分離することができる。

製造法7

目的化合物[Ⅰc]およびその塩は、化合物[Ⅰa]またはその塩を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

加水分解は酸の存在下に行なうのが好ましい。

酸の好ましい例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えば硝酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ベンゼンスルホン酸、2-トルエンスルホン酸等の有機酸および酸性イオン交換樹脂が挙げられる。

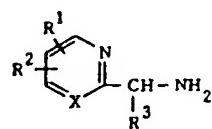
加水分解は通常、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチル

スルホキシドのような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中またはそれらの混合物中で行われる。前記酸が液体である場合には、それを溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されないが、通常は加温下または加热下に反応が行われる。

製造法1および2における原料化合物[Ⅱ]および[Ⅲ]のうち、ある種のものは新規であり、それらは例えば次の製造法によって製造することができる。

製造法A

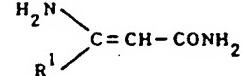


[V]
もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩

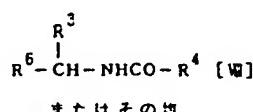
R⁴-COOH [W]
もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩



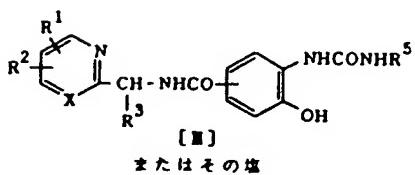
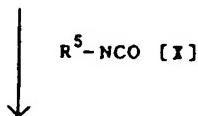
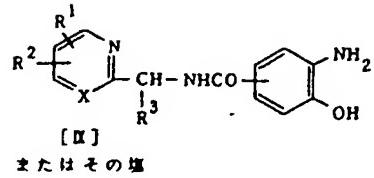
[II]
またはその塩



[W]
またはその塩



[W]
またはその塩

製造法C

導体としては、化合物[V]をビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のシリル化合物と反応させることによって形成されるシリル誘導体等が挙げられる。

化合物[V]およびその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物[I]について例示したものと同様のものを挙げることができる。

化合物[V]のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステル等が挙げられる。その反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；脂肪族カルボン酸または芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称性酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；または例えばメトキシメチルエ斯特ル、p-ニトロフェニルエ斯特ル、2,4-ジニトロフェニルエ斯特ル、トリクロロフェニルエ斯特ル、ベンタクロロフェニルエ斯特ル、

[式中、R⁶はエステル化されたカルボキシ基を意味し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびXはそれぞれ前と同じ意味である]

「エステル化されたカルボキシ基」の好適な例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル等のアル(低級)アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

原料化合物の製造法A～Cについて、以下詳細に説明する。

製造法A

化合物[V]およびその塩は、化合物[V]もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩を化合物[W]もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[V]のアミノ基における好適な反応性誘

導体としては、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエ斯特ル、または例えばN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフルイミド、1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等を挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用される化合物[V]の種類に応じて適宜選択することができる。

化合物[W]およびその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物[I]について例示したものと同様のものの他、通常の塩基との塩、例えば、有機塩基との塩【例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等】、アンモニウム塩、アルカリ金属塩【例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等】、アルカリ土類金属塩【例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等】等を挙げることができ

る。

反応は、通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような慣用の溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる溶媒中で行なわれる。これらの溶媒は、水と混合して使用してもよい。

化合物[V]を反応の中で遊離または塩の形で使用する場合、反応は、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、オキシ塩化リン(塩化ホスホリル)、三塩化リン、塩化テオニル、塩化オキサリル、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル、トリフェニルホスフィン、N,N-ジメチルホルムアミドを塩化テオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等と反応させることによって調製される所謂ビルス

を及ぼさない溶媒中で行なわれる。

この反応は好ましくは、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、例えば水素化カルシウム、水素化マグネシウム等のアルカリ土類金属水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等のような塩基の存在下に行なわれる。

反応温度は特に限定されず、通常は常温または加温下ないし加熱下に反応が行なわれる。

製造法C

化合物[III]およびその塩は、化合物[II]またはその塩を化合物[I]と反応させることにより製造することができる。

化合物[II]の好適な塩類としては化合物[II]で

マイヤー試薬等の慣用の結合剤の存在下に行なうことが好ましい。

反応は、また、アルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等の無機または有機塩基の存在下に行ってもよい。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却下ないし加温下の範囲で行われる。

製造法B

化合物[II]およびその塩は、化合物[IV]またはその塩を化合物[III]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[II]、[IV]および[III]の好適な塩類としては、化合物[I]で例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は通常、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような反応に悪影響

を及ぼさない溶媒中で行なわれる。

反応は、アルコール【例えば、メタノール、エタノール、プロパンノール等】、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物等の反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常室温ないし加熱下で行われる。

原料化合物[II]が新規の場合、それらは例えば、製造法Aで説明した製法と類似の方法、後述の製造例に記載の方法等で製造することができる。

上述の製造法1～7およびA～Cで得られた化合物は、再結晶、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等の慣用の方法で単離、精製される。

また上述の化合物中、一以上の不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在することもあり、それらすべての異性体およびそれらの混合物もこの発明の範囲に包含される。

治療のためにこの発明の目的化合物[1]およびその塩類は、経口投与、非経口投与または外用に適した有機もしくは無機固体状または液状賦形剤のような慣用の医薬として許容される担体と混合して、常用の医薬製剤の形で使用される。医薬製剤はカプセル、錠剤、糖衣錠または坐剤のような固体状の組成物としてもよいし、また溶液、懸濁液もしくはエマルジョンのような液状の組成物としてもよい。必要に応じて上記製剤中に、助剤、安定剤、潤滑剤または乳化剤、緩衝液その他通常使用されるいかなる添加剤が含まれていてもよい。

強心剤の医薬組成物は、化合物[1]またはその塩を通常、有効成分として1日当たり0.1mg/kg～1000mg/kgの投与量を1～4回投与される。しかしながら、この投与量は患者の年齢、体重および条件ならびに投与法によって増減してもよい。

[発明の効果]

目的化合物[1]の有用性を示すため、以下に薬理試験の結果を示す。

試験結果を次式で計算したdp/dt最大値変化(dp/dt M.C.)の百分率で表わした。

$$dp/dt \text{ M.C. (\%)} = \left(\frac{\text{投与後 } dp/dt \text{ 最大値}}{\text{投与前 } dp/dt \text{ 最大値}} - 1 \right) \times 100$$

試験化合物

1-メチル-3-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

(以下、「化合物A」と称する)

1-メチル-3-(3-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

(以下、「化合物B」と称する)

1-メチル-3-(2-クロロ-3-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

(以下、「化合物C」と称する)

1-メチル-3-(2-アミノ-4-メチル-5-ピリミジニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

(以下、「化合物D」と称する)

2-クロロ-4,8-ジメチル-6-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

(以下、「化合物E」と称する)

試験法

雄性の雑種犬をナトリウムベントバルビタール35mg/kgの腹腔内注射により麻酔した。動物を自然呼吸させた。左頸動脈を分離してヘパリン処理した食塩水を充満したカテーテル(USCI、#8F)を挿入し、左心室に達めた。カテーテルを圧力変換器(日本光電社製、MPU-0.5A)に接続して左心室圧を測定し、その測定値からdp/dt最大値をアナログ計算により導いた。

体血圧を測定するために左大脛動脈にカニューレを挿入した。血圧脈拍を心拍計のトリガーに使用した。薬剤の注入のために、別のカテーテルを右大脛静脈を通して大脳静脈洞中に位置せしめた。

体血圧、左心室圧、dp/dt最大値および心拍数をポリグラム(日本光電社製、RJG-4008)に同時記録した。

試験化合物を蒸留水(0.2ml/kg)またはジメチルスルホキシド(0.04ml/kg)に溶解し、大脳静脈に注入した。投与後のパラメーターを投与前の間のパラメーターと比較した。

4,8-ジメチル-6-(3-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

(以下、「化合物F」と称する)

試験結果

試験化合物	投与量 (mg/kg)	dp/dt M.C. (%)
A	1.0	94
B	1.0	75
C	1.0	76
D	1.0	84
E	1.0	105
F	1.0	107

上記の試験結果から明らかなように、この発明の目的化合物[1]は強心作用を有し、心不全のような心臓病の治療に有用である。

[実施例]

以下、製造例および実施例により、この発明をより詳細に説明する。

製造例1

酢酸1-(2-ピリジル)エチルアンモニウム(2.73g)およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド(7.5mL)の塩化メチレン中混合物を室温で15分間攪拌する。得られた混合物中に塩化イソニコチノイル塩酸塩(2.49g)を15°Cで加え、1時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、直温で10分間攪拌後、水で抽出する。20%炭酸カリウム水溶液でpH7.5に調整し、塩析させて、テトラヒドロフランで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去して、N-[1-(2-ピリジル)エチル]イソニコテンアミド(1.35g)を得る。

IR(液膜) : 3250, 1660, 1595, 1540 cm⁻¹
NMR(CDCl₃, δ) : 1.80 (3H,d,J=7Hz), 5.28
1/2H,q,J=7Hz), 5.40 (1/2H,q,J=7Hz), 7.0
-7.4 (2H,m), 7.74 (2H,dd,J=2, 7Hz), 7.5

(2H,m), 7.78 (2H,dd,J=2, 6Hz), 8.3-8.6
(2H,m), 8.70 (2H,dd,J=2, 6Hz)

製造例4

2-クロロ-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ニコテンアミド
NMR(CDCl₃, δ) : 1.59 (3H,d,J=7Hz), 5.28
(1/2H,q,J=7Hz), 5.35 (1/2H,q,J=7Hz),
7.1-7.4 (2H,m), 7.5-7.8 (1H,m), 7.8-8.1
(2H,m), 8.3-8.7 (2H,m)

製造例5

2-メチル-N-[1-(2-ピリジル)エチル]イソニコテンアミド
IR(液膜) : 3250, 1660, 1595 cm⁻¹
NMR(CDCl₃, δ) : 1.52 (3H,d,J=7Hz), 2.61
(3H,s), 5.25 (1/2H,q,J=7Hz), 5.34
(1/2H,q,J=7Hz), 7.0-7.8 (5H,m), 8.4-8.7
(2H,m)
Mass(m/e) : 281 (M⁺)

製造例6

N-[1-(2-ピリジル)エチル]-2-ビ

-7.9 (1H,m), 8.22 (1H,d,J=7Hz), 8.4-8.7
(1H,m), 8.74 (2H,dd,J=2, 7Hz)

Mass(m/e) : 276 (M⁺)

製造例1と同様にして以下の化合物(製造例2～10)の化合物を得る。

製造例2

N-[1-(4-メチル-2-ピリジル)エチル]イソニコテンアミド
IR(液膜) : 3250, 1660, 1610, 1530 cm⁻¹
NMR(CDCl₃+CD₃OD, δ) : 1.56 (3H,d,J=7Hz),
2.37 (3H,s), 5.25 (1H,q,J=7Hz), 7.06
(1H,d,J=5Hz), 7.18 (1H,s), 7.75 (2H,dd,
J=2, 5Hz), 8.30 (1H,d,J=5Hz), 8.63 (2H,
dd,J=2, 5Hz)

製造例3

N-(2-ピリジルメチル)イソニコテンアミド
融点 : 77-80°C
IR(液膜) : 3200, 1655, 1555, 1545 cm⁻¹
NMR(CDCl₃, δ) : 4.73 (2H,d,J=6Hz), 7.0-7.5

リジンカルボキサミド

IR(液膜) : 1680, 1630 cm⁻¹
NMR(CDCl₃, δ) : 1.58 (3H,d,J=7Hz), 5.28
(1/2H,q,J=7Hz), 5.42 (1/2H,q,J=7Hz),
7-8.7 (8H,m)

製造例7

N-[1-(2-ピリジル)エチル]ニコテンアミド
IR(液膜) : 3300, 1660, 1595, 1530 cm⁻¹
NMR(CDCl₃, δ) : 1.55 (3H,d,J=7Hz), 5.28
(1/2H,q,J=7Hz), 5.37 (1/2H,q,J=7Hz), 7.1
-7.8 (3H,m), 7.9-8.3 (2H,m), 8.5-8.8
(2H,m), 9.12 (1H,d,J=2Hz)

製造例8

N-[1-(2-ピリジル)プロピル]イソニコテンアミド
IR(液膜) : 3250, 1660, 1595, 1550 cm⁻¹
NMR(CDCl₃, δ) : 0.98 (3H,t,J=7Hz), 1.8-2.2
(2H,m), 5.22 (1H,q,J=7Hz), 7.1-7.4
(2H,m), 7.6-7.8 (1H,m), 7.73 (2H,dd,

J=2.6Hz), 7.93 (1H,d,J=7Hz), 8.58 (1H,
dd,J=2.6Hz), 8.75 (2H,dd,J=2.6Hz)

Mass (m/e) : 241 (M⁺)

製造例9

3-ベンジルオキシ-4-ニトロ-N-(2-
ピリジルメチル)ベンズアミド

融点 : 117-120°C

IR (KBr-s) : 1650, 1610, 1595, 1520 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 4.70 (2H,s), 5.29
(2H,s), 7.1-7.7 (4H,m), 7.40 (5H,s),
7.80 (1H,s), 7.85 (1H,d,J=6Hz), 8.46
(1H,dd,J=2,5Hz)

製造例10

3-メチル-2-オキソ-N-[1-(2-ピ
リジル)エチル]ベンゾテアゾリン-5-カルボ
キサミド

融点 : 155-158°C

IR (KBr-s) : 3240, 1680, 1640, 1600 cm⁻¹

NMR (CD₃OD+CDCl₃, δ) : 1.63 (3H,d,J=7Hz),
3.57 (3H,s), 5.35 (1H,q,J=7Hz), 7.1-7.9

ニトロ-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ベ
ンズアミド (7.2g)を得る。

融点 : 157-159°C

IR (KBr-s) : 3420, 1650, 1620, 1600,

1520 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.58 (3H,d,J=7Hz), 5.28
(1/2H,q,J=7Hz), 5.36 (1/2H,q,J=7Hz),
7.1-7.4 (3H,m), 7.6-8.1 (2H,m), 8.13
(1H,dd,J=2Hz, 8Hz), 8.59 (1H,d,J=6Hz),
8.68 (1H,d,J=2Hz)

製造例12

製造例11と同様にして、3-ヒドロキシ-4-
ニトロ-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ベ
ンズアミドを得る。

IR (液膜) : 3400, 1660, 1610, 1530 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 1.16 (3H,d,J=6Hz),
3.9 (3H,br s), 5.1-5.6 (1H,m), 7.1-8.0
(4H,m), 7.67 (1H,d,J=2Hz), 8.07 (1H,d,
J=8Hz), 8.54 (1H,dd,J=2,4Hz)

(5H,s), 8.06 (1H,d,J=2Hz), 8.56 (1H,d,
J=6Hz)

Mass (m/e) : 313 (M⁺)

製造例11

オキシ塩化リン (11g) およびN,N-ジメチ
ルホルムアミド (25ml) の混合物を20°Cで30分
間攪拌した後、塩化メチレン (200ml) を加え
る。次いで4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸
(10.1g) を5°Cで加え、5~10°Cで1時間攪拌
する。得られた混合物を酢酸1-(2-ピリジ
ル)エチルアンモニウム (0.1g) およびビス
(トリメチルシリル)アセトアミド (23g) の塩
化メチレン (150ml) 溶液に5°Cで加える。混
合物を15~20°Cで1.5時間攪拌し、溶媒を減圧留去
する。残渣を水に溶解させ、水溶液を10%塩酸で
pH1に調整し、酢酸エチルで洗浄する。10%水酸
化ナトリウム水溶液でpH7.5に調整し、塩析させ
てテトラヒドロフランで抽出する。抽出液を飽和
食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた
後、溶媒を減圧留去して、4-ヒドロキシ-3-

製造例13

製造例11と同様にして、4-メチル-2-テオ
メチル-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ビ
リミジン-5-カルボキサミドを得る。

融点 : 123-125°C

IR (液膜) : 3260, 1650, 1630, 1580, 1560,

1520, 1410, 1310, 1210 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.38 (3H,d,J=7Hz), 2.56

(3H,s), 2.62 (3H,s), 5.1-5.6 (1H,m),

7.1-7.4 (2H,m), 7.5-7.9 (2H,m), 8.56

(1H,d,J=7Hz), 8.60 (1H,s)

Mass (m/e) : 288 (M⁺)

製造例14

製造例11と同様にして、2-アセチルアミノ-
N-[1-(2-ピリジル)エチル]ビリミジン-
4-カルボキサミドを得る。

融点 : 61-63°C

IR (KBr-s) : 3250, 1690, 1660, 1630,

1550 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.60 (3H,d,J=7Hz), 2.22

(3H.s), 5.2-5.6 (1H.m), 7.0-7.9 (4H.m),
8.31 (1H.d, J=5Hz), 8.5-8.7 (2H.m)

製造例15

(2-ピリジル)メチルアミン (1.95g)、4-メチル-2-メチルアミノテアゾール-5-カルボン酸 (3.1g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.92g) および N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド (4.45g) の N,N-ジメチルホルムアミド (50ml) 中混合物を室温で6時間攪拌する。不溶物を濾別後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に、水およびテトラヒドロフランの混合物を加える。滤過後濾液に酢酸エチルを加える。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去して 4-メチル-2-メチルアミノ-N-(2-ピリジルメチル)テアゾール-5-カルボキサミド (2.0g) を得る。

融点 : 154-155°C

IR (スジョ-κ) : 1620, 1605, 1565 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.39 (3H.s), 2.87 (2H.d,

J=4Hz), 2.94 (2H.d, J=5Hz), 7.8-8.2

(4H.m), 8.42 (1H.d, J=6Hz), 8.7-9.1

(1H.m)

Mass (m/e) : 262 (M⁺)製造例16

製造例15と同様にして、4-ヒドロキシ-3-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)ベンズアミドを得る。

融点 : 195-200°C

IR (スジョ-κ) : 3420, 1670, 1620, 1580,

1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.57 (2H.d, J=6Hz), 7.15 (1H.d, J=9Hz), 7.30 (1H.s), 7.33 (1H.dd, J=2, 7.5Hz), 7.70 (1H.dd, J=2, 7.5Hz), 8.12 (1H.dd, J=2, 9Hz), 8.3-8.7 (2H.m), 9.0-9.3 (1H.m)

製造例17

2-アセチルアミノ-4-メチル-5-ピリミジンカルボン酸 (7.5g)、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド (9.6g) および 1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾール (2.92g) のクロロホルム (200ml) 中混合物を3時間攪拌する。滤過後、滤液を減圧濃縮し残渣をジエタルエーテルで洗浄後、乾燥させて、2-アセチルアミノ-4-メチル-5-ピリミジンカルボン酸 1-ベンゾトリアゾリルエステル (12.6g) を得る。

融点 : 150-153°C

IR (スジョ-κ) : 3550, 1805, 1690, 1625,

1590 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.24 (3H.s), 2.66

(3H.s), 7.3-8.1 (4H.m), 8.92 (1H.s),

10.68 (1H.s)

製造例18

酢酸 1-(2-ピリジル)エカルアンモニウム (4.36g)、2-アセチルアミノ-4-メチル-5-ピリミジンカルボン酸 1-ベンゾトリアゾリルエステル (7.4g) およびトリエチルアミン (3.29ml) のテトラヒドロフラン中混合物を30分間還流する。溶媒を減圧留去し残渣を熱酢酸エチルより再結晶して、2-アセチルアミノ-4-メチ

ル- N-[1-(2-ピリジル)エカルアンモニウム] - 5-ピリミジンカルボキサミド (5.45g) を得る。

融点 : 209-211°C

IR (スジョ-κ) : 3250, 1690, 1630, 1600,

1530 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.50 (3H.d, J=7Hz), 2.22 (3H.s), 2.48 (3H.s), 5.10 (1H.q, J=7Hz), 7.1-7.8 (3H.m), 8.4-8.6 (1H.m), 8.58 (1H.s), 8.90 (1H.d, J=8Hz), 10.6 (1H, br s)

製造例19

β-アミノクロトンアミド (70.3g)、2-イソニコテンアミドプロピオン酸エカル (312.0g) およびナトリウムメトキシド (189.6g) の無水メタノール (1.7l) 中混合物を攪拌しながら6時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に硫酸マグネシウムを加え、クロロホルム (1.2l) で抽出する。抽出液を濃縮し、残渣に酢酸エカルを加えて結晶化させ N-[1-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソピリミ

ジン-2-イル)エテル]イソニコテンアミド
(22.52g)を得る。

融点 : 204-208°C

IR (ヌク-4) : 3310, 1670, 1650, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.51 (3H,d,J=7Hz), 2.18
(3H,s), 4.66-5.21 (1H,m), 6.10 (1H,s),
7.87 (2H,d,J=6Hz), 8.78 (2H,d,J=6Hz)

製造例19と同様にして以下の化合物(製造例20
~22)を得る。

製造例20

N-[1-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソピリミジン-2-イル)エテル]ニコ
テンアミド

融点 : 199-204°C

IR (ヌク-4) : 3350, 1673, 1650, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.49 (3H,s,J=7Hz), 2.17
(3H,s), 4.67-5.20 (1H,m), 6.09 (1H,s),
7.54 (1H,dd,J=5, 8Hz), 8.30 (1H,dt,
J=2, 8Hz), 8.75 (1H,dd,J=2, 5Hz), 9.00
(1H,d,J=7Hz), 9.12 (1H,d,J=2Hz)

ミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-ピリジルメチ
ル)ベンズアミド(11.95g)を得る。

融点 : 184-187°C

IR (液膜) : 3400, 1620, 1600, 1550 cm⁻¹

NMR (CD₃OD+CDCl₃, δ) : 4.48 (2H,s), 6.65
(1H,d,J=7Hz), 7.0-7.9 (5H,m), 8.43
(1H,dd,J=2, 4.5Hz)

製造例23と同様にして以下の化合物(製造例24
~26)を得る。

製造例24

4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-[1-(2-
ピリジル)エテル]ベンズアミド

融点 : 156-158°C

IR (ヌク-4) : 3450, 3300, 1650, 1620,
1580 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 1.53 (3H,d,J=7Hz),
4.03 (2H,br s), 5.26 (2H,q,J=7Hz), 6.63
(1H,d,J=7Hz), 7.0-8.0 (5H,m), 8.50 (1H,
dd,J=2, 4Hz)

製造例21

N-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オ
キソピリミジン-2-イルメチル)ニコテンアミ
ド

IR (ヌク-4) : 3300, 1680, 1653, 1605 cm⁻¹

NMR (CF₃COOH, δ) : 2.66 (3H,s), 5.31 (2H,d,
J=6Hz), 6.79 (1H,s), 8.38 (1H,dd,J=6,
8Hz), 9.01-9.49 (2H,m), 9.83 (1H,s)

製造例22

N-[1-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソピリミジン-2-イル)-2-メチル
プロピル]イソニコテンアミド

IR (ヌク-4) : 3400, 1670, 1650, 1605 cm⁻¹

製造例23

3-ベンジルオキシ-4-ニトロ-N-(2-
ピリジルメチル)ベンズアミド(18.0g)およ
び10%パラジウム炭素(2.5g)の混合物をメタ
ノール(180mL)およびテトラヒドロフラン(180
mL)の混合溶媒に加え、室温で7時間水素添加す
る。不溶物を滤去し、滤液を減圧濃縮して4-ア

製造例25

3-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリ
ジルメチル)ベンズアミド

融点 : 203-205°C

IR (ヌク-4) : 3500, 3300, 1630, 1580,
1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.50 (2H,d,J=6Hz), 6.87
(1H,d,J=8Hz), 7.05 (1H,dd,J=2, 8Hz),
7.33 (1H,s), 7.1-7.4 (2H,m), 7.68 (1H,
dd,J=2, 8Hz), 8.4-8.7 (2H,m)

Mess (m/e) : 213 (M⁺)

製造例26

3-アミノ-4-ヒドロキシ-N-[1-(2-
ピリジル)エテル]ベンズアミド

IR (液膜) : 3300, 1660, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 1.56 (3H,d,J=7Hz),
5.26 (1H,q,J=7Hz), 6.72 (1H,d,J=8Hz),
7.21 (1H,s), 7.0-8.0 (4H,m), 8.49 (1H,
dd,J=2, 4Hz)

製造例27

3-(アミノ-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジルメチル)ベンズアミド(7.3g)およびエナリイソシアネット(2.03g)のテトラヒドロフラン中混合物を室温で4時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル(200ml)を滴下し、生成した結晶を濾取して、酢酸エチルで洗浄し、3-(3-エチルウレイド)-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジルメチル)ベンズアミド(6.7g)を得る。

融点：210-213°C

IR (スグ-4) : 3300, 1630, 1580, 1540 cm⁻¹

製造例27と同様にして以下の化合物(製造例28～30)を得る。

製造例28

3-(3-エチルウレイド)-4-ヒドロキシ-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ベンズアミド

融点：210-213°C

IR (スグ-4) : 3300, 1630, 1580, 1540 cm⁻¹

製造例29

4-(3-エチルウレイド)-3-ヒドロキシ-N-(2-ピリジルメチル)ベンズアミド

融点：191-192°C

IR (スグ-4) : 3350, 3220, 1650, 1595,

1550 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 1.18 (3H, t, J=7Hz),

3.25 (2H, q, J=7Hz), 4.69 (2H, s), 7.0-7.9
(6H, m), 8.48 (1H, dd, J=2, 5Hz)

製造例30

4-(3-エチルウレイド)-3-ヒドロキシ-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ベンズアミド

融点：216-218°C

IR (スグ-4) : 3320, 3170, 1685, 1630, 1605,

1550 cm⁻¹

実施例1

N-[1-(2-ピリジル)エチル]イソニコテンアミド(3.4g)およびオキシ塩化リン(50mg)の混合物を2時間通流する。溶媒を減圧留去

し、残渣を水水に注ぐ。水溶液を20%炭酸カリウム水溶液でpH7.5に調整し、塩析させて、テトラヒドロフランで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。油膜を減圧留去し、残渣を酢酸エチルから結晶化させて、1-メチル-3-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.75g)を得る。

融点：81-82°C

IR (液膜) : 1605, 1545, 1515, 1425 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.55 (3H, s), 6.4-6.8
(2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.68 (2H, dd,
J=2, 6Hz), 8.1-8.4 (1H, m), 8.66 (2H, dd,
J=2, 6Hz)

実施例1と同様にして以下の化合物(実施例2および3)の化合物を得る。

実施例2

3-(4-メチル-2-メチルアミノチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点：152-154°C

IR (KBr) : 3200, 1580, 1410, 1320 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.18 (3H, s), 3.00 (3H, s),
6.4-6.9 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.52
(1H, s), 7.83 (1H, d, J=8Hz)

Mass (m/e) : 244 (M⁺)

実施例3

1-メチル-3-(3-メチル-2-オキソチアゾリル-5-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点：213-215°C

IR (スグ-4) : 1670, 1660, 1630, 1600,

1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 2.58 (3H, s), 3.51
(3H, s), 6.4-6.7 (2H, m), 7.12 (1H, d,
J=8Hz), 7.3-7.5 (1H, m), 7.72 (1H, dd,
J=2, 8Hz), 7.80 (1H, d, J=2Hz), 8.0-8.2
(1H, m)

Mass (m/e) : 295 (M⁺)

実施例4

N-[1-(2-ピリジル)エチル]ニテコンアミド(3.4g)およびオキシ塩化リン(100mg)

の混合物を3時間還流する。溶液を減圧留去し、残渣を水に注ぐ。水溶液を20%炭酸カリウム水溶液でpH7.5に調整し、メタノールおよびクロロホルム(1:20 v/v)の混合溶媒で抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶液を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムおよびメタノール(100:3 v/v)の混合溶媒で展開して精製し、1-メテル-3-(3-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン(2.47g)を得る。

融点：59-61°C

IR (KBr) : 1630, 1585, 1550, 1495 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.53 (3H.s), 6.3-6.8 (2H.m), 7.2-7.5 (2H.m), 7.9-8.2 (2H.m), 8.57 (1H.dd, J=2, 5Hz), 9.00 (1H.d, J=2Hz)
Mass (m/e) : 209 (M⁺)

実施例4と同様にして、以下の化合物(実施例5~11)を得る。

実施例5

1-7-ジメタル-3-(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン
融点：159-160°C
IR (KBr) : 1595, 1510, 1450 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.31 (3H.s), 2.52 (3H.s), 6.44 (1H.dd, J=2, 7Hz), 7.15 (1H.s), 7.67 (2H.dd, J=2, 6Hz), 8.18 (1H.d, J=7Hz), 8.64 (2H.dd, J=2, 6Hz)
Mass (m/e) : 223 (M⁺)

実施例6

3-(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン
融点：58-61°C
IR (KBr) : 1600, 1495, 1220 cm⁻¹
NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 6.6-7.2 (2H.m), 7.4-7.6 (2H.m), 7.6-7.8 (2H.m), 8.3-8.4 (2H.m), 8.6-8.7 (2H.m)
Mass (m/e) : 195 (M⁺)

実施例7

1-メテル-3-(2-クロロ-3-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン
融点：101-102°C
IR (KBr) : 1630, 1580, 1550, 1490 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.59 (3H.s), 6.5-6.8 (2H.m), 7.2-7.7 (3H.m), 7.95 (1H.dd, J=2, 10Hz), 8.48 (1H.dd, J=2, 6Hz)
Mass (m/e) : 243 (M⁺)

実施例8

1-メテル-3-(2-メテル-4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン
融点：83-84°C
IR (KBr) : 1630, 1605, 1545, 1515 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.58 (3H.s), 2.65 (3H.s), 6.5-6.9 (2H.m), 7.43 (1H.d, J=7Hz), 7.53 (1H.d, J=5Hz), 7.63 (1H.s), 8.28 (1H.d, J=7Hz), 8.59 (1H.d, J=5Hz)
Mass (m/e) : 223 (M⁺)

実施例9

1-メテル-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン
融点：85-88°C
IR (KBr) : 1625, 1590, 1500 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.58 (3H.s), 6.5-6.9 (2H.m), 7.0-7.2 (1H.m), 7.3-7.5 (1H.m), 7.5-7.8 (1H.m), 8.2-8.4 (1H.m), 8.5-8.7 (1H.m), 9.7-9.9 (1H.m)
Mass (m/e) : 209 (M⁺)

実施例10

1-エチル-3-(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン
融点：67-68°C
IR (KBr) : 1600, 1525 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.48 (3H.t, J=7Hz), 2.97 (2H.q, J=7Hz), 7.4-7.6 (1H.m), 7.75 (2H.dd, J=2, 5Hz), 8.30 (1H.dd, J=2, 6Hz), 8.72 (2H.dd, J=2, 5Hz)
Mass (m/e) : 223 (M⁺)

実施例11

1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルオキシビリミジン-5-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点 : 96-98°C

IR (ヌクレル) : 1630, 1570, 1520, 1410, 1230, 740 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 2.40 (3H,s), 2.58 (3H,s), 2.63 (3H,s), 6.4-6.8 (2H,m), 7.3-7.7 (2H,m), 8.58 (1H,s)

Mess (m/e) : 270 (M⁺)

実施例12

2-アセチルアミノ-4-メチル-N-[1-(2-ビリジル)エチル]-5-ビリミジンカルボキサミド (5.3g) およびオキシ塩化リン (200mg) の混合物を2時間還流した後、減圧下濃縮乾固して、1-メチル-3-(2-アセチルアミノ-4-メチル-5-ビリミジニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジンの残渣を得る。得られた残渣を10%塩酸 (100ml) およびメタノール (100ml) に

溶解させ、2.5時間還流する。メタノールを留去し、残渣を20%炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、塩析させて、テトラヒドロフランで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムおよびメタノール (100:3 v/v) の混合溶媒で展開して精製し、1-メチル-3-(2-アミノ-4-メチル-5-ビリミジニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン (0.45g) を得る。

融点 : 267-269°C (分解)

IR (ヌクレル) : 3260, 3140, 1680, 1600, 1535 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 2.32 (3H,s), 2.57 (3H,s), 3.68 (2H,s), 6.4-6.8 (2H,m), 7.3-7.6 (2H,m), 8.28 (1H,s)

実施例13

2-アセチルアミノ-N-[1-(2-ビリジル)エチル]ピリジン-4-カルボキサミド (8.5g) およびオキシ塩化リン (80mg) の混合

物を5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水水に注ぎ20%炭酸カリウム水溶液でpH 7.5に調整する。塩析を用いてテトラヒドロフランで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去して、1-メチル-3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジンを含む残渣を得る。得られた残渣をメタノール (30ml) および6N塩酸 (30ml) の混合溶媒に溶解させ1時間還流した後減圧濃縮する。残渣を水水 (30ml) に注ぎ、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH7.5に調整する。不溶物を酢酸エチルおよびテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出し、抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去し、残渣をアルミニカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール (99:1 v/v) の混合溶媒で溶出する。目的物を含む画分を合せ減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルで処理して、1-メチル-3-(2-アミノピリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]

ピリジン (0.8g) を得る。

融点 : 167-168°C

IR (ヌクレル) : 3250, 3170, 1620, 1590, 1525 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 2.55 (3H,s), 4.5 (2H,brs), 6.4-6.8 (2H,m), 6.91 (1H,m), 7.0 (1H,dd, J=2Hz, 6Hz), 7.37 (1H,dd, J=2Hz, 8Hz), 8.0-8.3 (2H,m)

実施例14

N-[1-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソ-ビリミジン-2-イル)エチル]イソニコテンアミド (5.0g) およびオキシ塩化リン (17.8mg) の混合物を90°Cで4.5時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水水およびクロロホルムを加え、20%炭酸カリウム水溶液でpH8に調整する。分離した有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムおよびテトラヒドロフラン (4:1 v/v) の混合溶媒で展開して精製し、2

—クロロ—4,8—ジメタル—6—(4—ビリジル)イミダゾ[1,5—a]ピリミジン(0.5g)を得る。

融点：160-165°C

IR (ヌク- ν) : 1605 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20 (3H.s), 2.44 (3H.s), 6.77 (1H.s), 7.58 (2H.m), 8.67 (2H.e)

実施例14と同様にして、以下の化合物(実施例15~17)を得る。

実施例15

2—クロロ—4,8—ジメタル—6—(3—ビリジル)イミダゾ[1,5—a]ピリミジン

融点：123-125°C

IR (ヌク- ν) : 1613 cm⁻¹

NMR (CF₃COOH, δ) : 2.43 (3H.s), 2.87 (3H.s), 7.16 (1H.s), 8.51 (1H.dd,J=5.8Hz), 9.04-9.47 (2H.m), 9.87 (1H.s)

実施例16

2—クロロ—4—メタル—6—(3—ビリジ

ル)イミダゾ[1,5—a]ピリミジン

融点：173-176°C

IR (ヌク- ν) : 1618 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.17 (3H.s), 6.80 (1H.s), 7.50 (1H.dd,J=5.8Hz), 7.61 (1H.s), 8.03 (1H.dt,J=2.8Hz), 8.69 (1H.dd,J=2.5Hz), 8.79 (1H.d,J=2Hz)

実施例17

2—クロロ—8—イソプロビル—4—メタル—6—(4—ビリジル)イミダゾ[1,5—a]ピリミジン

融点：120°C

IR (ヌク- ν) : 1600 cm⁻¹

NMR (CF₃COOH, δ) : 1.60 (6H.d,J=7Hz), 2.47 (3H.s), 3.54-4.13 (1H.m), 7.17 (1H.s), 8.62 (2H.d,J=6Hz), 9.23 (2H.d,J=6Hz)

実施例18

3—(3—エチルウレイド)—4—ヒドロキシ—N—(2—ビリジルメタル)ベンズアミド(6.2g)およびポリホスフェートエステル(52

ml)の混合物を120°Cで30分間攪拌する。混合物を氷水に注ぎ、水溶液を20%炭酸カリウム水溶液でpH6.5に調整し、生成した沈殿物を遠取する。得られた沈殿物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムおよびメタノール(50:1 v/v)の混合溶媒で展開し、精製して更に得られた残渣をクロロホルムおよび酢酸エテルの混合溶媒より再結晶させて、3—(2—エチルアミノベンズオキサゾール—5—イル)イミダゾ[1,5—a]ピリジン(340mg)を得る。

融点：149-150°C

IR (ヌク- ν) : 1660, 1650, 1590 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.32 (3H.t,J=7Hz), 3.53 (2H.q,J=7Hz), 5.6 (1H.br s), 6.4-6.8 (2H.m), 7.2-7.6 (2H.m), 7.50 (1H.s), 7.67 (1H.s), 8.20 (1H.d,J=8Hz)

Mass (m/e) : 278 (M⁺)

実施例18と同様にして、以下の化合物(実施例19~21)の化合物を得る。

実施例19

3—(2—エチルアミノベンズオキサゾール—5—イル)—1—メタルイミダゾ[1,5—a]ピリジン

融点：158-160°C

IR (ヌク- ν) : 1690, 1595, 1550 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.32 (3H.t,J=7Hz), 2.58 (3H.s), 3.52 (2H.q,J=7Hz), 5.4 (1H.br s), 6.3-6.7 (2H.m), 7.2-7.5 (3H.m), 7.67 (1H.m,J=2Hz), 8.13 (1H.dd,J=2.9Hz)

Mass (m/e) : 292 (M⁺)

実施例20

3—(2—エチルアミノベンズオキサゾール—6—イル)—1—メタルイミダゾ[1,5—a]ピリジン

融点：147-148°C

IR (ヌク- ν) : 3150, 1660, 1650, 1580 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.30 (3H.t,J=8Hz), 2.56

特開昭62-135473(21)

(3H.s), 3.3-3.7 (2H.m), 5.9 (1H,br s),
6.3-6.7 (2H.m), 7.2-7.5 (2H.m), 7.64
(1H,s), 8.12 (1H,d,J=8Hz)

Mass (m/e) : 292 (M⁺)

実施例21

3-(2-エチルアミノベンズオキサゾール-6-イル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン
融点 : 135-138°C
NMR (CDCl₃, δ) : 1.32 (3H.t,J=7Hz), 3.53
(2H.q,J=7Hz), 5.9 (1H,br s), 6.3-6.8
(2H.m), 7.51 (1H,s), 7.2-7.8 (3H.m),
7.68 (1H,d,J=2Hz), 8.21 (1H,d,J=7Hz)

Mass (m/e) : 278 (M⁺)

実施例22

2-クロロ-4,8-ジメタル-6-(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(0.4g)およびジエチルアミン(10.0mL)のエタノール(10.0mL)溶液を封管中、140°Cで23.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エテ

ルおよびメタノール(19:1 v/v)の混合溶媒で展開し精製して、2-ジエチルアミノ-4,8-ジメタル-6-(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(0.15g)を得る。

融点 : 171-174°C

IR (KBr) : 1640, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.13 (6H.t,J=7Hz), 2.16
(3H.s), 2.26 (3H.s), 3.48 (4H.q,J=7Hz),
6.28 (1H.s), 7.33 (2H.d,J=6Hz), 8.40
(2H.d,J=6Hz)

Mass (m/e) : 295 (M⁺)

実施例23

2-クロロ-4,8-ジメタル-6-(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(0.7g)およびナトリウムメトキシド(0.25g)のメタノール(15mL)溶液を18時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルおよびテトラヒドロフランの混合溶媒を加える。溶液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

に付し、酢酸エチルで展開し、精製して、2-メトキシ-4,8-ジメタル-6-(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(0.52g)を得る。

融点 : 185-188°C

IR (KBr) : 1645, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.16 (3H.s), 2.37
(3H.s), 3.91 (3H.s), 6.31 (1H.s), 7.57
(2H.m), 8.67 (2H.m)

Mass (m/e) : 254 (M⁺)

実施例24

実施例23と同様にして4,8-ジメタル-2-メタルオ-6-(3-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジンを得る。

融点 : 119-123°C

IR (KBr) : 1625 cm⁻¹

NMR (CF₃COOH, δ) : 2.33 (3H.s), 2.74
(3H.s), 2.81 (3H.s), 6.92 (1H.s), 8.48
(1H,dd,J=5, 8Hz), 9.02-9.40 (2H.m),
9.59 (1H.s)

実施例25

2-クロロ-4,8-ジメタル-6-(3-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(1.6g)および亜鉛末(5.6g)の混合物に水(16mL)およびエタノール(16mL)の混合溶媒を加え、搅拌しながら6時間還流する。不溶物を遠心し、滤液を減圧濃縮する。残渣を水に溶解させ、水溶液を20%炭酸カリウムで塩基性とし、5%メタノール-クロロホルムの混合溶媒で抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムおよびメタノール(100:3 v/v)の混合溶媒で展開して精製し、更にメタノールおよび酢酸エチルの混合溶媒から再結晶させて4,8-ジメタル-6-(3-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(0.49g)を得る。

融点 : 154-156°C

IR (KBr) : 1610, 1565, 1510, 1500 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.22 (3H.d,J=1Hz), 2.68

(3H,s), 6.32 (1H,dd,J=1.4Hz), 7.3-7.5
(1H,m), 7.8-8.0 (1H,m), 8.02 (1H,d,
J=4Hz), 8.6-8.8 (2H,m)

Mass (m/e) : 244

実験例26

実験例25と同様にして、4-メチル-6-
(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミ
ジンを得る。

融点 : 166-168°C

IR (エタノール) : 1615, 1595, 1560, 1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.28 (3H,d,J=1.5Hz), 2.80

(3H,s), 6.41 (1H,dd,J=1.5,4Hz), 7.47

(2H,dd,J=2,5Hz), 8.10 (1H,s), 8.74

(1H,dd,J=2,5Hz)

Mass (m/e) : 244 (M⁺)

実験例27

1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルテ
オピリミジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]
ピリジン(1.1g)のクロロホルム(20mL)溶液
に、m-クロロ過安息香酸(1.08g)のクロロホ

ルム溶液を0~5°Cで1時間かけて加えた後、同
温で0.5時間攪拌する。反応混合物を10%ナトリウム水溶液(50mL)、10%炭酸カリウム
水溶液(50mL×2)および水で順次洗浄し、硫酸
マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去し、
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
しクロロホルム-メタノール(9:1v/v)の混
合溶媒で溶出する。目的物を含む画分を合せ濃縮
して、1-メチル-3-(4-メチル-2-メチ
ルスルフィニルピリミジン-5-イル)イミダゾ
[1.5-a]ピリジン(0.5g)を得る。

融点 : 38-40°C

IR (液膜) : 1620, 1560, 1530, 1215,

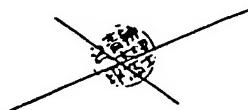
1070 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.60 (3H,s), 2.63 (3H,s),

3.80 (3H,s), 6.5-6.9 (2H,m), 7.4-7.8

(2H,m), 8.98 (1H,s)

Mass (m/e) : 286 (M⁺)



実験例28

1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルテ
オピリミジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]
ピリジン(1.1g)のクロロホルム(20mL)溶液
に、m-クロロ過安息香酸(2.86g)のクロロホ
ルム(30mL)溶液を5~10°Cで0.5時間かけて加
えた後、室温で4時間攪拌する。反応混合物を10
%ナトリウム水溶液(50mL)、10%炭酸カリウム
水溶液(50mL×2)および水で順次洗浄し、硫酸
マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去し、
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:
1v/v)の混合溶媒で溶出する。目的物を含む画
分を合せ、濃縮して得られた残渣を酢酸エチル
で結晶化させて1-メチル-3-(4-メチル-2
-メチルスルホニルピリミジン-5-イル)イミ
ダゾ[1.5-a]ピリジン(0.26g)を得る。

融点 : 159-161°C

IR (エタノール) : 1620, 1540, 1530, 1510, 1415,

1320 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.60 (3H,s), 2.68 (3H,s),
3.37 (3H,s), 6.5-6.9 (2H,m), 7.4-7.7
(2H,m), 8.91 (1H,s)

Mass (m/e) : 302 (M⁺)

実験例29

1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルテ
オピリミジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]
ピリジン(1.62g)の濃塩酸(20mL)溶液を1時
間還流する。反応混合物を減圧濃縮し残渣を水
(100mL)に溶解させる。水溶液を20%水酸化ナ
トリウム水溶液でpH7.0に調整し、生成した沈
殿物を濾取する。残渣を水洗し、乾燥させて1-メ
チル-3-(2-ヒドロキシ-4-メチルピリミ
ジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン
(1.32g)を得る。

融点 : >300°C

IR (エタノール) : 1730, 1570 cm⁻¹

NMR (CF₃COOH, δ) : 3.77 (3H,s), 3.86

(3H,s), 7.3-7.6 (2H,m), 7.7-8.3

(2H,m), 9.27 (1H,s)

Mass (m/e) : 240 (M^+)

特許出願人：藤沢製品工業株式会社
代理人：弁理士 青木 高 (青木高)
印